·综述与专论·

经血源性干细胞联合补肾活血类中药治疗子宫内膜功能减退类疾病的研究进展

孙宇辰[1]，石雅馨[1]，师伟[2*]

1.250014 山东省济南市，山东中医药大学第一临床医学院
2.250014 山东省济南市，山东中医药大学附属医院妇科
*通信作者：师伟，主任医师/博士生导师；E-mail：sw19781214@163.com

【摘要】 在传统治疗策略对子宫内膜功能减退类疾病治疗效果受限的环境下，细胞疗法尤其是干细胞技术在创新性与疗效上展示着显著潜力。本综述深入讨论了经血源性干细胞（MenSCs）的研究进展以及其与补肾活血类中药联合治疗的成果与前景，从方药和 MenSCs 角度探讨二者治疗子宫内膜功能减退类疾病的机制，进而对 MenSCs 与补肾活血类中药在创新性领域应用治疗该病症提出可行性探讨。本文旨在综述干细胞疗法的疗效，希望可以推动再生医学与中医药学、材料学的深度融合，从而开辟更为全面且个性化的治疗新策略。

【关键词】 子宫内膜功能减退类疾病；经血源性干细胞；补肾活血类中药；综述
【中图分类号】 R 711.74 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0413

Advancements in the Treatment of Endometrial Hypofunction Diseases Using Menstrual Blood-derived Endometrium Stem Cells Combined with Traditional Chinese Medicine for Tonifying Kidney and Activating Blood in Regenerative Medicine

SUN Yuchen[1], *SHI Yaxin*[1], *SHI Wei*[2*]
1.The First Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China
2.Gynecology Department, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China
**Corresponding author: SHI Wei, Chief physician/Doctoral supervisor; E-mail: sw19781214@163.com*

【Abstract】 In an environment where conventional therapeutic methods have limited effectiveness in treating endometrial hypoplasia, cellular therapies, especially stem cell technology, have demonstrated significant potential for innovation and efficacy. This review explores the advancements in menstrual stem cell (MenSC) research and examines the outcomes and future prospects of combining MenSCs with Chinese medicine for tonifying kidney and activating blood. We investigate the mechanisms of endometrial hypoplasia from the perspectives of pharmacological prescriptions and MenSCs, and subsequently discuss the potential of MenSCs, along with Chinese medicine for tonifying kidney and activating blood, within the innovative field of treating this condition. The purpose of this review is to improve the effectiveness of stem cell therapy and promote the deep integration of regenerative medicine with Chinese medicine and materials science, thereby revealing new strategies for more comprehensive and personalized treatment approaches.

【Key words】 Endometrial dysfunction; Menstrual blood-derived stem cells; Traditional Chinese medicine for tonifying kidney and activating blood; Review

基金项目：山东省自然科学基金创新发展联合基金项目（ZR202306250028）；泰山学者青年专家（NO.tsqn201909185）；山东省自然科学基金面上项目（ZR2021MH198）；山东省中医药科技面上项目（M-2023259）
引用本文：孙宇辰，石雅馨，师伟. 经血源性干细胞联合补肾活血类中药治疗子宫内膜功能减退类疾病的研究进展［J］. 中国全科医学，2025. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0413.［Epub ahead of print］［www.chinagp.net］
SUN Y C，SHI Y X，SHI W. Advancements in the treatment of endometrial hypofunction diseases using menstrual blood-derived endometrium stem cells combined with traditional Chinese medicine for tonifying kidney and activating blood in regenerative medicine［J］. Chinese General Practice，2025.［Epub ahead of print］

子宫内膜病变是指由女性内分泌免疫失调、局部创伤感染等因素诱发而导致内膜结构异常合并功能紊乱的一类妇科疾病，根据子宫内膜的生理功能亢进、减退与局部创伤等常见特征，可将子宫内膜类疾病概念拓展为具体的 3 种分类，即子宫内膜功能亢进性疾病、子宫内膜功能减退性疾病以及子宫内膜功能损伤性疾病[1]。子宫内膜功能减退类疾病是指由于雌、孕激素受体减少、反复宫腔操作和血管系统损伤等因素导致子宫内膜各方面功能减退，临床常见薄型子宫内膜（TE）、宫腔粘连（IUA）以及多种疾病中存在的子宫内膜容受性降低症状，分别对应于中医妇科学的“月经过少”“闭经”“不孕症”，以冲任气血瘀滞失和为标，先后天经血不足为本，主要表现为月经量减少或无月经、周期性盆腔痛、复发性妊娠丢失和生育力低下等[1-2]。目前，针对子宫内膜功能减退类疾病的治疗主要集中在药物治疗、激素疗法和手术操作。然而，相关数据表明，现代医学中的雌激素补充、药物改善子宫内膜微循环和内膜微刺激等治疗方式并未取得令人满意的效果[3]。近年来，细胞疗法的兴起激发了对各种干细胞的研究热潮，干细胞疗法结合子宫内膜功能减退类疾病的研究也愈发深入。

1 子宫内膜功能减退类疾病的研究进展

1.1 TE

目前临床对 TE 的定义通常是指在黄体中期（排卵后 6~10 d）或最大卵泡直径≥ 18 mm 时，经阴道超声测定子宫内膜厚度 <7 mm[4]。过薄的子宫内膜使胚胎可能靠近基底层，而基底层富含活性氧，不利于胚胎的着床和发育，同时，在辅助生殖技术中，TE 将会降低接受体外受精和胚胎移植的女性着床率[5]。LV 等[6]发现 TE 存在细胞衰老增加、胶原过度沉积及细胞增殖相关基因表达显著下调等现象，并结合 scRNA-seq 和 bulk-seq 数据确定了 TE 组织中细胞间信号转导功能障碍和代谢信号通路受损的情况。ICHIRO 等[7]证实了 TE 是由于缺乏血管生成和低子宫血流，同时，TAKASAKI 等[8]研究表明较低水平的血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）导致血管发育不良从而减少子宫内膜的血流，形成 TE。

1.2 IUA

IUA 是指由感染和创伤等因素导致子宫内膜基底层受损引起内膜纤维化，在纤维组织的修复过程中发生基质损失致使宫腔壁之间形成组织桥，从而导致宫腔部分或者全部发生闭塞[9]。IUA 的病理机制除宫腔操作外，还包括炎症反应和激素失调等因素。持续炎症作为引发纤维化的重要因素，会导致局部组织纤维化和正常功能丧失[10]。

1.3 治疗现状

目前 TE 的主要临床治疗方法是激素疗法[11]，然而激素疗法常伴随高复发率[12]与不确定性，例如雌激素促进内皮细胞生长的作用仍存在争议，给药方式、用法、剂量等有待进一步规范[11]。IUA 的治疗模式集中于手术类操作，包括扩张术和刮宫术、宫腔镜下溶解宫内粘连以及机械器械剥离[13]，其存在子宫穿孔风险[14]、不易止血与操作难度大的问题[15]。

为提高治疗效率与保证治疗安全，越来越多的研究人员将治疗方式聚焦于再生医学领域，其中的经血源性干细胞（MenSCs）作为新发现的一种驻留在子宫内膜并随着月经周期不断自我更新的间充质干细胞（MSCs），凭借丰富的来源材料、定期捐赠的能力与无创分离的优势获得国内外广泛关注[16]。

2 MenSCs 的来源与特性

2.1 MenSCs 的来源

干细胞是在指定条件下能够自行更新并分化成某种细胞类型的细胞。按照来源可将干细胞分为胚胎干细胞（embryonic stem cells，ESCs）和成体干细胞（adult stem cells，ASCs），与早期仅能通过流产胎儿与体外受精胎儿取材的 ESCs 不同，ASCs 几乎存在于成体生物的组织、器官甚至体液中，解决了从胚胎或胎儿中获取干细胞带来的伦理问题[17]。此外，ASCs 的可分离与储存特性，既可以为该个体日后的再生治疗提供保障，又可作为供体细胞供异体使用。凭借上述优势，ASCs 被认为是当前用于细胞治疗与组织工程中最合适的干细胞[18]。

2.2 MenSCs 的特性

作为 ASCs 的一种，MSCs 因其出色的旁分泌特性[19]，同时能够对先天免疫细胞和适应性免疫细胞发挥免疫抑制功能[20]，成为组织修复领域的关键选择。MenSCs 是最近发现的一种驻留在子宫内膜并随着月经周期不断自我更新的 MSCs，与器官中 MSCs 相比，MenSCs 可以通过非侵入性式直接从月经血中分离，是一种易于获得的干细胞来源[21]，在月经期间使用月经杯收集月经血后，采用密度梯度离心、红细胞裂解以确保获得纯净的单核细胞群体，MAROUN 等[22]在 Dulbecco 改良 Eagle 培养基中进行细胞培养并当细胞达到约 80% 的汇合度时进行传代。

MenSCs 中除了具有 MSCs 表面标志物例如 CD90、CD105 和 CD166 等基质细胞标志物，还含有 OCT-4、SSEA-4 和 c-kit 等多向分化潜能的标志物，揭示了其高分化潜能[23]，而抗炎细胞因子如白介素（IL）-10 和 IL-27 的分泌，使得 MenSCs 可以发挥广泛的免疫调节作用[24]，体现在从 MSC-PBMC 共培养物中抑制混合淋巴细胞反应、促进调节性 T 细胞生成[25]。

子宫内膜具备抗原特异性效应器以及免疫抑制作用可以保持胎儿的完整性，意味着 MenSCs 或许会具有更加出色的免疫调节功能[26]。在分化潜能的比较中，MENG 等[27]发现 MenSCs 中基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMP）的水平比源自脐带间充质干细胞（UCMSCs）的水平高出数倍，具有更强的重塑能力。LUZ-CRAWFORD 团队[28]发现 MenSCs 可以通过抑制发挥免疫抑制功能的 CD_4^+IFN-γ+ 或 CD_8^+IFN-γ+ 细胞的增殖来增加小鼠中异种移植物抗宿主病的存活。

可见 MenSCs 与其他常见 MSCs 在细胞和分子标记上具有极大的相似性，其在分化潜能、抑制免疫等方面也具有等同甚至优于其他 MSCs 的表现，作为 MSCs 家族的新成员，MenSCs 凭借丰富的来源材料、定期捐赠的能力与无创分离的优势应当跟随其他 MSCs 在临床治疗领域进行更多方向的实验研究。

3 补肾活血类中药的治疗机制

中医将 TE 的病机归纳为精血亏虚、胞宫失养、瘀血阻滞等，治当以补为主，填精养血[29]。中医学认为 IUA 的基本病因是宫腔手术金刃损伤胞宫胞膜、肾中精气，精血亏虚或金刃损伤，胞宫留瘀，其核心病机为肾虚血瘀[30]。补肾活血是治疗子宫内膜功能减退类疾病的主要方法。在临床中，常搭配使用“活血化瘀药”或“补肾药”以及组合使用具有补肾活血功效的中药药对或中医复方，达到活血行瘀、补肾养血的疗效。现代临床医学证明，主要是通过影响激素水平、改善血液微循环和抗炎症等机制来改善子宫内膜的功能。

3.1 影响激素水平

中药可以通过影响激素水平实现子宫内膜的保护与修复，具有补肾活血功效的中药药对和复方可以减低促黄体激素和胰岛素水平，提高雌二醇（E2）水平，能更好促进子宫内膜的生长[31]。贺艳等[32]实验证明菟丝子联合桑寄生能够通过调节 MMP-9 表达平衡改善小鼠子宫内膜容受性障碍，MMP-9 通过参与调节雌激素信号通路，在血管生成伤口愈合等方面与子宫内膜修复等密切相关。二仙汤及其拆方可以明显增加老年大鼠和去势大鼠血浆性激素和促性腺激素的分泌，同时具有不同程度延缓下丘脑－垂体－性腺轴衰老和增进该轴功能的双重作用，揭示了其在激素调节方面的重要作用[33]。

3.2 改善血液微循环

丹参联合其他药物增加组织的微血管数量和微血管密度，并使 VEGF 和碱性成纤维细胞生长因子（bFGF）上调，对促进血管新生有明显作用[34]。三七总皂苷在创面愈合及血管生成的影响表现为 VEGF 经负反馈机制协调发挥协同作用，通过调节 VEGF 表达促进创面新生血管生成，从而促进创面愈合[35]。红景天苷能够降低缺氧诱导因子（HIF）-1α 的降解，显著上调 HIF-1α 的蛋白表达水平并且可能通过促进细胞分泌 VEGF，间接促进血管内皮的血管生成[36]。

3.3 抗炎症作用

三七可以显著改善血管内皮细胞 ECV304 的损伤，包括抑制血管活性物质，改善氧化应激水平，降低炎症反应（TNF-α、IL-1β、IL-6）[37]。李姣等[38]通过实验证明补肾化瘀方将会使大鼠血清炎症因子 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平明显升高，使用补肾化瘀方治疗后，IUA 大鼠血清 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平降低，表明补肾化瘀方可减轻大鼠 IUA 的炎症反应。“萆薢－菟丝子”药对可抑制 NF-κB 信号通路，减少炎症介质的产生，减轻氧化应激从而发挥抗炎作用[39]。

3.4 提高免疫与抗衰老

在提高免疫和抗衰老方面，菟丝子多糖可以提高 D- 半乳糖所致衰老模型小鼠脾淋巴细胞 CD_4^+ 或 CD_8^+，同时提高老年小鼠外周血清 IL-2，通过调整 T 淋巴细胞组成而使 IL-2 产生和分泌增加进而增强了老年小鼠的免疫功能而达到延缓衰老的作用[40]。山茱萸果核水提取物可能通过削弱线粒体内钙离子敏感脱氧酶的作用，避免机体细胞受自由基氧化反应而出现损伤，达到增强免疫抗衰老的效果[41]。五味子醇甲通过抑制线粒体膜电位的丧失和 H2O2 对 Bcl-2 家族蛋白表达的变化，灭活半胱天冬酶 -3 抑制 ADP- 核糖聚合酶降解，阻断 H2O2 诱导的细胞凋亡[42]。

4 MenSCs 与补肾活血类中药的联合治疗机制

从中医理论出发，结合现代医学研究，可以得出 MenSCs 活化修复的机制与精、髓、气、血密切相关，相辅相成，协同作用[43]。中药联合干细胞治疗是一个充满潜力的研究领域，尤其是在组织修复和再生医学方面。这种方法结合了中药的整体调节作用和干细胞的再生潜力，实现中药增效与干细胞生理机制的双效应用，同时部分中药可以抑制干细胞移植过度分化等不良反应，同样依托现代临床医学手段，观察 MenSCs 参与治疗子宫内膜减退类疾病中表现出与补肾活血类中药双效增强潜力与互补机制。

4.1 影响激素水平

实验显示，使用头孢曲松降低大鼠的 E2 水平后进行 MenSCs 移植治疗，由于 MenSCs 促进受损组织健康和恢复其功能所致 E2 水平显著增加，E2 的增加会对促卵泡生成素有抑制作用[44]，同时通过显著增加抗缪勒管激素（anti-Müllerian hormone，AMH）水平[45]，调节 E2 和促卵泡激素的水平修复受损器官功能进而改善大鼠的生育能力。并且通过分泌成纤维细胞生长因子来改善微环境，有助于使雌激素和孕激素等性激素水平正

常化，雌激素不仅可以促进子宫内膜的修复，对生殖能力的改善有重要影响[46]。

4.2 改善血液微循环

MenSCs 能够通过调节 VEGF 的表达来促进内皮细胞的增殖和血管形成，VEGF 通过与其主要受体 VEGFR-2（KDR/Flk-1）结合，激活内皮细胞的增殖、迁移和存活[47]，或通过诱导细胞外基质的受体（整合素 α1β1 和 α2β1）在内皮细胞上的表达来促进血管生成，进一步增强了子宫内膜的修复能力[48]。MenSCs 还能够在不同的条件下（如低氧）通过 HIF-1α 的表达和调节机制展现出子宫内膜修复的增殖和分化能力，HIF-1α 能够抑制线粒体膜电位去极化，增加 Bcl-2/Bax 的比率，从而阻止凋亡，并促进 VEGF 的分泌[49]。

4.3 抗炎症作用

研究表明，血小板衍生生长因子可以通过激活 AKT/NF-κB 信号通路改善 MenSCs 的生物学功能，不仅提高了 MenSCs 的存活和增殖能力，更重要的是血小板源性生长因子 PDGF-BB 处理后的 MenSCs 进一步支持了 NF-κB 信号通路在 MenSCs 功能调节中的关键作用，当 AKT/NF-κB 信号通路被激活，MenSCs 的抗纤维化效应得以增强，揭示了 MenSCs 在组织修复和再生中的潜在应用[50]。MenSCs 还可以通过特定的细胞因子如干扰素 γ（IFN-γ）和 TNF-α 来显著增加与免疫抑制相关的关键酶 IDO1（吲哚胺 2，3- 双加氧酶 1）的释放，还影响了与免疫调节、细胞黏附和迁移相关的表面标志物的表达，从而增强了细胞调节炎症反应的能力[51]。此外，MenSCs 的分泌物包含多种外泌体和靶向炎症相关基因的 miRNAs 表现出增强的抗炎能力，细胞外囊泡（EVs）促进 M2 型巨噬细胞的极化和增强调节性 T 细胞进而影响先天性和适应性免疫反应[52]。

4.4 提高免疫与抗衰老

此外，EVs 通过增加 CD_4^+T 细胞上免疫检查点分子 PD-1 和 CTLA-4 的表达，影响 T 细胞的活化，从而抑制 T 细胞增殖和调节免疫反应[52]，还可以通过增加超氧化物歧化酶等抗氧化酶的活性保护神经细胞免受氧化应激的损伤，通过减少氧化应激引起的细胞凋亡达到增强免疫与抗衰老。

补肾活血类中药与 MenSCs 联合治疗子宫内膜功能减退类疾病展现出良好的可行性。从机制上看，中药能够通过调节雌激素信号通路、改善微循环、抗炎和增强免疫功能等多重途径，促进子宫内膜的修复与再生。而 MenSCs 作为一种具有自我更新和多向分化潜能的干细胞，能够通过调节 VEGF、HIF-1α 等信号通路，促进血管生成、改善内膜微环境，同时通过 AKT/NF-κB 等信号通路，增强抗纤维化和抗炎能力。在二者联合应用中，中药不仅有望能增强 MenSCs 的生物学活性和存活率[53]，还能通过抑制干细胞的过度分化来避免治疗的不良反应[54]。通过这种多层次、多机制的治疗模式，MenSCs 联合中药治疗有望为子宫内膜损伤及其他生殖系统疾病提供一种全新的、有效的综合治疗方案。

5 MenSCs 联合中药的创新性应用探讨

MenSCs 最常用的治疗方式是直接将 MenSCs 移植到子宫内膜损伤部位，通过增强内膜细胞的增殖、减少细胞凋亡、促进血管生成以及改善内膜厚度和功能，从而修复受损的子宫内膜[55]。但目前 MenSCs 移植后在损伤部位的存活率较低，导致其治疗效果有限，需要多次反复移植，工作量与经济成本极高[56]，为了更好的发挥成为 MenSCs 的功能，其与材料科学的研究成为了新的探索方向[57]。生物墨水起源于需要一种能与细胞兼容并支持细胞生长和功能的新材料，这些材料最初使用简单的水凝胶来提供细胞的物理支持和生物相容性[58]。在 3D 打印技术的帮助下可将生物墨水按特定空间顺序予以排列组合，构建与目标组织或器官生物结构相似的替代物[59]。2020 年一项研究通过建立非人灵长类动物（恒河猴）IUA 模型，证明了 UcMSCs 加自交联透明质酸凝胶在子宫内膜损伤和粘连中的双重修复效果[60]，正面回答了生物材料与 MSCs 结合治疗子宫内膜功能减退类疾病的构想。

目前常用的细胞负载水凝胶如聚丙烯酰胺(PAAm）水凝胶与海藻酸 - 透明质酸（Alg-HA）等均已完成全面的临床前研究或临床试验：CHEN 等[61]证明 PAAm 水凝胶不仅具有极高的载药量，并且可以通过应用 NIR 辐射来控制药物释放，更是在实验中表现出高生物相容性，将作为组织修复类药物及细胞的优秀载体；Alg-HA 通过与细胞表面受体（如 CD44 等）相互作用，调节细胞的增殖、迁移和分化，并已被用于术后 IUAs 的防治[62]。高华[63]通过在 10% 的 PLGA-PEG-PLGA 水凝胶中培育出较大的 MenSCs 细胞团，在合适条件下可释放细胞（87.74±1.56）%，证实了 MenSCs 负载水凝胶的临床可行性，然而针对 MenSCs 结合生物墨水在相关研究仍处于起步阶段，近 5 年研究数据较少[64-67]，详见表 1。

由于通过输注的 MSCs 治疗疾病仍部分存在靶向性差、治疗效率低等问题，而中药单体及提取物组合具有多靶点潜力，是对人工合成化合物的重要补充[68]。这便促成了有干细胞搭载的生物墨水开始了新的尝试——与中药搭配，大量研究显示，水凝胶搭载中药相较于传统纳米载体例如聚乳酸 - 羟基乙酸共聚物、金属元素等，不仅避免了细胞毒性的产生[69]，克服了部分药物口服生物利用度低的缺陷，同时延长药物作用时间实现疗效提高[70]，载中药生物墨水必然会成为医学领域新型材

表 1 MenSCs 结合生物墨水材料在子宫内膜治疗中的应用
Table 1 MenSCs combined with bioink materials in endometrial therapy

材料	特点	应用	参考文献
氧化透明质酸、乙二醇壳聚糖（GC）和 MenSCs	通过动态席夫碱连接实现了快速原位形成，并具有自愈合能力	肝切除术后肝细胞的增殖和组织再生	[64]
DSCG 与 GelMA 水凝胶混合并搭载 MenSCs	减轻炎症，还可以促进轴突再生和神经元发育，抑制胶质瘢痕形成	减轻脊髓损伤创面炎症反应，促进神经元分化	[65]
VitroGel MMP 水凝胶系统与 MenSCs	增强生物相容性和可生物降解性，为细胞生长提供优化的环境，支持各种生物活性	子宫内膜容受性降低导致的生育功能障碍	[66]
富含羊膜提取物精氨酰－甘氨酰－天冬氨酸水凝胶联合 MenSCs	富含多种生长因子和细胞因子，抗炎和伤口愈合能力出色	子宫内膜再生，减少纤维化，提高生育能力	[67]

注：DSCG 为一种由脱细胞脊髓细胞外基质凝胶；GelMA= 甲基丙烯酰化明胶；VitroGel MMP= 不含异种物质的基质金属蛋白酶水凝胶系统。

料的卓越代表。张建武[71]所制备的迄今第一种仅含葛根素自组装形成水凝胶的天然药物，不仅良好地负载 MSCs，并且在 MSCs 移植时提高干细胞存活率，利用可注射性心肌组织工程成功治疗局部心肌梗死的大鼠模型；韩朝[72]证实在姜黄素的干预下，丝素蛋白水凝胶结合人神经干细胞（NSC）对缺血缺氧脑损伤的修复作用更加明显，在干细胞联合水凝胶治疗脑损伤中，姜黄素具有成为临床辅助药物的潜能；吕妍[73]发现归肾丸联合水凝胶——干细胞复合物可以调节炎性因子 IL-6 和 TNF-α 的水平来缓解子宫内膜炎症反应，且不影响 BMSCs 向子宫内膜间质细胞分化，进而达到改善子宫内膜厚度的效果。因此，MenSCs 结合生物墨水所表现出极佳的兼容性与治疗效果，以及中药与 MenSCs 相辅相成的临床表现，在探究 MenSCs 与大量常见 MSCs 在细胞因子与作用机制相似性的基础上，通过对成熟的 MSCs 生物墨水联合中药实验案例进行分析，推论 MenSCs 联合载中药生物墨水治疗子宫内膜功能减退的可行性。

6 展望

随着干细胞研究的快速发展，MenSCs 联合补肾活血类中药在子宫内膜功能减退类疾病治疗中的应用前景日益广阔。MenSCs 因其高分化潜能和免疫调节能力，为子宫内膜修复提供了新的可能性，而补肾活血类中药通过多靶点作用，进一步提升了干细胞疗法的效果。未来，结合生物墨水和 3D 生物打印技术，将 MenSCs 和中药精确地应用于病变部位，不仅能提高治疗效率，还能减少反复移植的工作量和经济成本。此外，进一步的临床研究应聚焦于中药与干细胞联合治疗的安全性和有效性，探索其在不同子宫内膜病理条件下的具体作用机制。同时，开发新的生物材料和药物载体，以更好地发挥中药和干细胞的协同效应，将为子宫内膜功能减退类疾病的治疗提供更加全面和个性化的解决方案。这一跨学科的研究方向不仅有望解决当前治疗中的难题，还将推动再生医学和中医药学的进一步融合与创新。

作者贡献：孙宇辰负责拟定写作思路及撰写论文；石雅馨负责收集资料以及修改论文；师伟负责指导撰写论文并最后定稿。

本文无利益冲突。

孙宇辰 https://orcid.org/0009-0009-2343-2299

参考文献

[1] 师伟，张芳，李盼盼，等. 子宫内膜病变的疾病分类特征和"异病同治"共性发病机制的思考[J]. 世界科学技术－中医药现代化，2020，22（12）：4345-4351. DOI：10.11842/wst.20200307009.
[2] 石雅馨，师伟，葛晓晨，等. 基于"异病同治"刍议子宫内膜功能减退类疾病[J]. 辽宁中医药大学学报，2020，22（11）：150-153. DOI：10.13194/j.issn.1673-842x.2020.11.035.
[3] 王艺绚，庞聪慧，吴海萃，等. 中药联合腔内理疗治疗薄型子宫内膜经验撷菁[J]. 中华中医药杂志，2024，39（2）：784-787.
[4] KASIUS A，SMIT J G，TORRANCE H L，et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF：a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update，2014，20（4）：530-541. DOI：10.1093/humupd/dmu011.
[5] GHARIBEH N，AGHEBATI-MALEKI L，MADANI J，et al. Cell-based therapy in thin endometrium and Asherman syndrome[J]. Stem Cell Res Ther，2022，13（1）：33. DOI：10.1186/s13287-021-02698-8.
[6] LV H N，ZHAO G F，JIANG P P，et al. Deciphering the endometrial niche of human thin endometrium at single-cell resolution[J]. Proc Natl Acad Sci USA，2022，119（8）：e2115912119. DOI：10.1073/pnas.2115912119.
[7] MIWA I，TAMURA H，TAKASAKI A，et al. Pathophysiologic features of "thin" endometrium[J]. Fertil Steril，2009，91（4）：998-1004. DOI：10.1016/j.fertnstert.2008.01.029.
[8] TAKASAKI A，TAMURA H，MIWA I，et al. Endometrial growth and uterine blood flow：a pilot study for improving endometrial thickness in the patients with a thin endometrium[J]. Fertil Steril，2010，93（6）：1851-1858. DOI：10.1016/j.fertnstert.2008.12.062.
[9] SALAZAR C A，ISAACSON K，MORRIS S. A comprehensive review of asherman's syndrome：causes，symptoms and treatment options[J]. Curr Opin Obstet Gynecol，2017，29（4）：249-

256. DOI：10.1097/GCO.0000000000000378.

[10] LI J，PAN Y，YANG J，et al. Tumor necrosis factor-α-primed mesenchymal stem cell-derived exosomes promote M2 macrophage polarization via Galectin-1 and modify intrauterine adhesion on a novel murine model[J]. Front Immunol，2022，13：945234. DOI：10.3389/fimmu.2022.945234.

[11] WANG Y，TANG Z，TENG X. New advances in the treatment of thin endometrium[J]. Front Endocrinol（Lausanne），2024，15：1269382. DOI：10.3389/fendo.2024.1269382.

[12] YANG X，LIU Y H，LI T C，et al. Durations of intrauterine balloon therapy and adhesion reformation after hysteroscopic adhesiolysis：a randomized controlled trial[J]. Reprod Biomed Online，2020，40（4）：539-546. DOI：10.1016/j.rbmo.2019.11.017.

[13] DEANS R，ABBOTT J. Review of intrauterine adhesions[J]. J Minim Invasive Gynecol，2010，17（5）：555-569. DOI：10.1016/j.jmig.2010.04.016.

[14] YU D，WONG Y M，CHEONG Y，et al. Asherman syndrome—one century later[J]. Fertil Steril，2008，89（4）：759-779. DOI：10.1016/j.fertnstert.2008.02.096.

[15] MCCOMB P F，WAGNER B L. Simplified therapy for asherman's syndrome[J]. Fertil Steril，1997，68（6）：1047-1050. DOI：10.1016/s0015-0282（97）00413-5.

[16] DARZI S，ZARNANI A H，JEDDI-TEHRANI M，et al. Osteogenic differentiation of stem cells derived from menstrual blood versus bone marrow in the presence of human platelet releasate[J]. Tissue Eng Part A，2012，18（15/16）：1720-1728. DOI：10.1089/ten.TEA.2011.0386.

[17] BUZHOR E，LESHANSKY L，BLUMENTHAL J，et al. Cell-based therapy approaches：the hope for incurable diseases[J]. Regen Med，2014，9（5）：649-672. DOI：10.2217/rme.14.35.

[18] BACAKOVA L，ZARUBOVA J，TRAVNICKOVA M，et al. Stem cells：their source，potency and use in regenerative therapies with focus on adipose-derived stem cells-a review[J]. Biotechnol Adv，2018，36（4）：1111-1126. DOI：10.1016/j.biotechadv.2018.03.011.

[19] KESHTKAR S，AZARPIRA N，GHAHREMANI M H. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles：novel frontiers in regenerative medicine[J]. Stem Cell Res Ther，2018，9（1）：63. DOI：10.1186/s13287-018-0791-7.

[20] LE BLANC K，MOUGIAKAKOS D. Multipotent mesenchymal stromal cells and the innate immune system[J]. Nat Rev Immunol，2012，12（5）：383-396. DOI：10.1038/nri3209.

[21] HAYNESWORTH S E，BABER M A，CAPLAN A I. Cytokine expression by human marrow-derived mesenchymal progenitor cells in vitro：effects of dexamethasone and IL-1 alpha[J]. J Cell Physiol，1996，166（3）：585-592. DOI：10.1002/(SICI)1097-4652(199603)166:3585:AID-JCP13>3.0.CO;2-6.

[22] KHOURY M，ALCAYAGA-MIRANDA F，ILLANES S E，et al. The promising potential of menstrual stem cells for antenatal diagnosis and cell therapy[J]. Front Immunol，2014，5：205. DOI：10.3389/fimmu.2014.00205.

[23] LIN J，XIANG D，ZHANG J L，et al. Plasticity of human menstrual blood stem cells derived from the endometrium[J]. J Zhejiang Univ Sci B，2011，12（5）：372-380. DOI：10.1631/jzus.B1100015.

[24] PERON J P S，JAZEDJE T，BRANDÃO W N，et al. Human endometrial-derived mesenchymal stem cells suppress inflammation in the central nervous system of EAE mice[J]. Stem Cell Rev Rep，2012，8（3）：940-952. DOI：10.1007/s12015-011-9338-3.

[25] PREVOSTO C，ZANCOLLI M，CANEVALI P，et al. Generation of CD_4^+ or CD_8^+ regulatory T cells upon mesenchymal stem cell-lymphocyte interaction[J]. Haematologica，2007，92（7）：881-888. DOI：10.3324/haematol.11240.

[26] RUSSELL M W，MESTECKY J. Tolerance and protection against infection in the genital tract[J]. Immunol Invest，2010，39（4/5）：500-525. DOI：10.3109/08820131003674834.

[27] MENG X L，ICHIM T E，ZHONG J，et al. Endometrial regenerative cells：a novel stem cell population[J]. J Transl Med，2007，5（1）：57. DOI：10.1186/1479-5876-5-57.

[28] LUZ-CRAWFORD P，TORRES M J，NOËL D，et al. The immunosuppressive signature of menstrual blood mesenchymal stem cells entails opposite effects on experimental arthritis and graft versus host diseases[J]. Stem Cells，2016，34（2）：456-469. DOI：10.1002/stem.2244.

[29] 蒲丽萍，叶秀英，付译漫，等. 叶秀英运用通补二法辨治薄型子宫内膜经验[J]. 中医学报，2024，39（5）：1024-1028. DOI：10.16368/j.issn.1674-8999.2024.05.174.

[30] 耿丹丹，魏绍斌. 宫腔粘连的中医药治疗方法[J]. 实用妇产科杂志，2024，40（4）：251-254.

[31] 李颢玥，王茜，郝蕾. 补肾活血方对肾虚血瘀型子宫内膜增生症大鼠的作用及机制研究[J]. 中药新药与临床药理，2024，35（5）：623-632. DOI：10.19378/j.issn.1003-9783.2024.05.003.

[32] 贺艳，张乐乐，陈旭佳，等. 菟丝子-桑寄生改善小鼠卵巢储备功能及子宫内膜容受性[J]. 中药与临床，2022，13（5）：48-51.

[33] 董冰峰，方肇勤，施建蓉，等. 二仙汤及其拆方对大鼠卵泡颗粒细胞分泌功能的影响[J]. 中国中西医结合杂志，2006，26（S1）：122-125.

[34] 李彩云，肖青，李鑫辉，等. 丹参通络解毒汤联合内皮祖细胞移植对心肌缺血再灌注损伤大鼠促血管新生作用的研究[J]. 中华中医药学刊，2022，40（1）：25-29，260-262. DOI：10.13193/j.issn.1673-7717.2022.01.007.

[35] 戴西力，邓曦东，牛伯晖，等. 三七总皂苷复合纳米囊泡对糖尿病足溃疡大鼠皮肤创面愈合及血管生成的影响[J]. 广西医科大学学报，2024，41（1）：51-57. DOI：10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.01.008.

[36] 祁琳，韩鑫羽，祁璐，等. 红景天苷对血管生成及骨血管偶联的影响[J]. 武警医学，2024，35（1）：1-5. DOI：10.14010/j.cnki.wjyx.2024.01.002.

[37] 郭琰，杨庆，李琦，等. 全三七片对血管内皮细胞损伤的保护作用研究[J]. 中国中医基础医学杂志，2023，29（8）：1352-1357. DOI：10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2023.08.009.

[38] 李姣，林洁，易星星，等. 基于TGF-β1/Smad通路探究补肾化瘀方对宫腔粘连大鼠子宫内膜纤维化的作用及机制[J]. 中医药导报，2021，27（11）：7-11，17. DOI：10.13862/j.cnki.

cn43-1446/r.2021.11.002.

[39] QIU S J，SUN G L，ZHANG Y X，et al. Involvement of the NF-κB signaling pathway in the renoprotective effects of isorhamnetin in a type 2 diabetic rat model [J]. Biomed Rep，2016，4（5）：628-634. DOI：10.3892/br.2016.636.

[40] 朴金花，欧芹，王昭，等. 生菟丝子、盐制菟丝子对D-半乳糖所致衰老模型小鼠免疫功能影响 [J]. 中国老年学杂志，2005，25（4）：452-453. DOI：10.3969/j.issn.1005-9202.2005.04.046.

[41] 郭红艳，张鹏霞，欧芹，等. 山茱萸对衰老大鼠蛋白质非酶糖化及DNA损伤的影响 [J]. 中国临床康复，2005，9（19）：136-137. DOI：10.3321/j.issn：1673-8225.2005.19.072.

[42] CHOI Y H. Schisandrin A prevents oxidative stress-induced DNA damage and apoptosis by attenuating ROS generation in C2C12 cells [J]. Biomed Pharmacother，2018，106：902-909. DOI：10.1016/j.biopha.2018.07.035.

[43] FENG J H，LIAO L，XU F F，et al. Combination of stem cells with Chinese herbs for secondary depression in neurodegenerative diseases based on traditional Chinese medicine theories [J]. Evid Based Complement Alternat Med，2022，2022：6847917. DOI：10.1155/2022/6847917.

[44] YAMCHI N N，RAHBARGHAZI R，BEDATE A M，et al. Menstrual blood CD146+ mesenchymal stem cells reduced fibrosis rate in the rat model of premature ovarian failure [J]. Cell Biochem Funct，2021，39（8）：998-1008. DOI：10.1002/cbf.3669.

[45] ZAFARDOUST S，KAZEMNEJAD S，FATHI-KAZEROONI M，et al. The effects of intraovarian injection of autologous menstrual blood-derived mesenchymal stromal cells on pregnancy outcomes in women with poor ovarian response [J]. Stem Cell Res Ther，2023，14（1）：332. DOI：10.1186/s13287-023-03568-1.

[46] WANG Z，WANG Y L，YANG T，et al. Study of the reparative effects of menstrual-derived stem cells on premature ovarian failure in mice [J]. Stem Cell Res Ther，2017，8（1）：11. DOI：10.1186/s13287-016-0458-1.

[47] SHIBUYA M. Vascular endothelial growth factor（VEGF）and its receptor（VEGFR）signaling in angiogenesis：a crucial target for anti- and pro-angiogenic therapies[J]. Genes Cancer，2011，2(12)：1097-1105. DOI：10.1177/1947601911423031.

[48] SENGER D R，CLAFFEY K P，BENES J E，et al. Angiogenesis promoted by vascular endothelial growth factor：regulation through alpha1beta1 and alpha2beta1 integrins [J]. Proc Natl Acad Sci USA，1997，94（25）：13612-13617. DOI：10.1073/pnas.94.25.13612.

[49] CHEN L J，QU J J，CHENG T L，et al. Menstrual blood-derived stem cells：toward therapeutic mechanisms，novel strategies，and future perspectives in the treatment of diseases [J]. Stem Cell Res Ther，2019，10（1）：406. DOI：10.1186/s13287-019-1503-7.

[50] ZHANG X D，ZHANG S W，QI J R，et al. PDGFBB improved the biological function of menstrual blood-derived stromal cells and the anti-fibrotic properties of exosomes [J]. Stem Cell Res Ther，2023，14（1）：113. DOI：10.1186/s13287-023-03339-y.

[51] DE PEDRO M Á，GÓMEZ-SERRANO M，MARINARO F，et al. IFN-gamma and TNF-alpha as a priming strategy to enhance the immunomodulatory capacity of secretomes from menstrual blood-derived stromal cells [J]. Int J Mol Sci，2021，22（22）：12177. DOI：10.3390/ijms222212177.

[52] XU H，FU J，CHEN L，et al. TNF-α enhances the therapeutic effects of MenSC-derived small extracellular vesicles on inflammatory bowel disease through macrophage polarization by miR-24-3p [J]. Stem Cells Int，2023：2988907. DOI：10.1155/2023/2988907.

[53] 王南丁，李哲，张晓萍，等. 中医药参与干细胞研究特色及进展 [J]. 现代生物医学进展，2013，13（36）：7157-7159，7185. DOI：10.13241/j.cnki.pmb.2013.36.010.

[54] 钱晓伟，潘丹岷，谭湘陵，等. 中药血清对大鼠bMSCs体外成软骨分化中Col2a1和Acan表达的影响 [J]. 时珍国医国药，2012，23（2）：340-343. DOI：10.3969/j.issn.1008-0805.2012.02.039.

[55] MA H L，LIU M T，LI Y F，et al. Intrauterine transplantation of autologous menstrual blood stem cells increases endometrial thickness and pregnancy potential in patients with refractory intrauterine adhesion [J]. J Obstet Gynaecol Res，2020，46（11）：2347-2355. DOI：10.1111/jog.14449.

[56] SUN Y L，REN Y K，YANG F，et al. High-yield isolation of menstrual blood-derived endometrial stem cells by direct red blood cell Lysis treatment [J]. Biol Open，2019，8（5）：bio038885. DOI：10.1242/bio.038885.

[57] HO A，NAKATSUJI N. Editorial："crossing boundaries：stem cells，materials，and mesoscopic sciences" [J]. Biotechnol J，2012，7（6）：694-695. DOI：10.1002/biot.201200156.

[58] PANWAR A，TAN L P. Current status of bioinks for micro-extrusion-based 3D bioprinting [J]. Molecules，2016，21（6）：685. DOI：10.3390/molecules21060685.

[59] MATAI I，KAUR G，SEYEDSALEHI A，et al. Progress in 3D bioprinting technology for tissue/organ regenerative engineering [J]. Biomaterials，2020，226：119536. DOI：10.1016/j.biomaterials.2019.119536.

[60] WANG L J，YU C H，CHANG T L，et al. In situ repair abilities of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells and autocrosslinked hyaluronic acid gel complex in Rhesus monkeys with intrauterine adhesion [J]. Sci Adv，2020，6（21）：eaba6357. DOI：10.1126/sciadv.aba6357.

[61] CHEN T X，YANG Y，PENG H，et al. Cellulose nanocrystals reinforced highly stretchable thermal-sensitive hydrogel with ultra-high drug loading [J]. Carbohydr Polym，2021，266：118122. DOI：10.1016/j.carbpol.2021.118122.

[62] NIE N F，GONG L，JIANG D M，et al. 3D bio-printed endometrial construct restores the full-thickness morphology and fertility of injured uterine endometrium [J]. Acta Biomater，2023，157：187-199. DOI：10.1016/j.actbio.2022.12.016.

[63] 高华. 经血源性间充质干细胞与温敏性水凝胶构建细胞支架复合物的体外研究 [D]. 郑州：郑州大学，2022.

[64] LI Z H，ZHAO Y L，OUYANG X X，et al. Biomimetic hybrid hydrogel for hemostasis，adhesion prevention and promoting regeneration after partial liver resection [J]. Bioact Mater，2022，11：41-51. DOI：10.1016/j.bioactmat.2021.10.001.

[65] HE W，ZHANG X，LI X，et al. A decellularized spinal cord



extracellular matrix-gel/GelMA hydrogel three-dimensional composite scaffold promotes recovery from spinal cord injury via synergism with human menstrual blood-derived stem cells［J］. J Mater Chem B，2022，10（30）：5753-5764. DOI：10.1039/d2tb00792d

［66］WU M，WU S，TAN S，et al. VitroGel-loaded human MenSCs promote endometrial regeneration and fertility restoration［J］. Front Bioeng Biotechnol，2024，11：1310149. DOI：10.3389/fbioe.2023.131014.

［67］HAO X Y，ZHANG S W，LI P P，et al. Amniotic membrane extract-enriched hydrogel augments the therapeutic effect of menstrual blood-derived stromal cells in a rat model of intrauterine adhesion［J］. Biomater Adv，2022，142：213165. DOI：10.1016/j.bioadv.2022.213165.

［68］李清音，李林华，张春乐，等. 内皮祖细胞与间充质干细胞治疗血管支架相关疾病［J］. 中国组织工程研究，2025，29（19）：4091-4101.

［69］MERDAN T，KOPECEK J，KISSEL T. Prospects for cationic polymers in gene and oligonucleotide therapy against cancer［J］. Adv Drug Deliv Rev，2002，54（5）：715-758. DOI：10.1016/s0169-409x（02）00046-7.

［70］韩静，包纯洁，段嘉伦. 中药活性成分作为药物递送纳米载体的研究进展［J］. 中草药，2024，55（16）：5678-5691.

［71］张建武. 葛根素水凝胶在 MSCs 移植治疗心肌梗死中的作用及机制研究［D］. 广州：南方医科大学，2016.

［72］韩朝. 丝素蛋白水凝胶结合 NSC 对缺血缺氧脑损伤的修复及姜黄素的干预作用研究［D］. 大连：大连医科大学，2020.

［73］吕妍. 归肾丸联合水凝胶 - 干细胞复合物治疗子宫内膜损伤的研究［D］. 广州：广州中医药大学，2022.

（收稿日期：2024-06-13；修回日期：2024-11-02）

（本文编辑：贾萌萌）